

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 37 11 169 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 37 11 169.8
㉑ Anmeldetag: 2. 4. 87
㉒ Offenlegungstag: 20. 10. 88

⑤1 Int. Cl. 4:
B01J 2/06

F 25 D 25/00
// C12M 1/00, 3/00,
C12N 1/20,
A61K 37/02, 39/00,
C07K 15/00

Behördenabgabe

DE 37 11 169 A1

⑦1 Anmelder:
Messer Griesheim GmbH, 6000 Frankfurt, DE

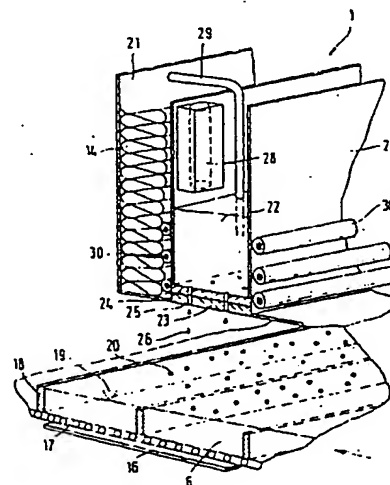
⑦2 Erfinder:
Buchmüller, Jürgen, 4150 Krefeld, DE; Weyermanns,
Günther, 5142 Hückelhoven, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 31 16 914 A1
DE 29 01 884 A1

⑥4 Vorrichtung zum kontrollierten Einfrieren von zähfließenden Flüssigkeiten

Zähfließende Flüssigkeiten, beispielsweise Bakteriensuspensionen oder Impfseren, können in tiefsiedenden verflüssigten Gasen kontrolliert eingefroren werden, indem aus der Flüssigkeit Tropfen gebildet und zu Pellets gefroren werden. Zur Herstellung von Pellets mit weitgehend gleichen Durchmessern dient ein oberhalb des Bades (6) aus verflüssigtem Gas angeordneter Behälter (21), der mit der einzugefrierenden Flüssigkeit (22) gefüllt ist. Der Boden des Behälters besteht aus zwei mit Bohrungen (25) versehenen Tropfscheiben (23, 24), die mehr oder weniger zur Deckung gebracht werden können. Hierdurch entsteht eine variable Drosselstelle, die die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeit und damit die Tropfenfolge bestimmt. Zähigkeit der Flüssigkeit und Durchmesser der Bohrungen bestimmen die Tropfengröße. Die Austrittskanten der Bohrungen werden als Abrißkanten ausgebildet, um die Tropfengröße auf ein Höchstmaß zu vereinheitlichen (Fig. 3).



DE 37 11 169 A1

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum kontrollierten Einfrieren von zähfließenden Flüssigkeiten (22) mit Hilfe eines tiefsiedenden verflüssigten Gases, mit der aus der Flüssigkeit Tropfen (26) gebildet und in einem Bad aus flüssigem Stickstoff zu Pellets gefroren werden, gekennzeichnet durch einen oberhalb des Bades angeordneten Behälter (21) zur Aufnahme der einzufrierenden Flüssigkeit (22), dessen Boden aus zwei mit Bohrungen (25) versehenen gegeneinander verschiebbaren Tropfscheiben (23, 24) besteht.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die der Badoberfläche zugewandten Kanten der Bohrungen der unteren Tropfscheibe als Abrißkanten (27) ausgebildet sind.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch Mittel zum Konstanthalten der Flüssigkeitshöhe im Behälter.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch ein den Behälter umgebendes Heizband (30) zur Konstanthaltung der Flüssigkeitstemperatur.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum kontrollierten Einfrieren von zähfließenden Flüssigkeiten nach dem Oberbegriff des Anspruches 1.

Flüssigkeiten können konserviert werden, indem sie in Beuteln oder Flaschen aus plastischem Material eingefroren und gegebenenfalls vakuumgetrocknet werden. Wenn es sich um empfindliche Flüssigkeiten mit organischen Komponenten handelt, muß das Einfrieren möglichst schnell und gleichmäßig, also kontrolliert, erfolgen, um Kälteschäden zu vermeiden. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn es sich bei den organischen Komponenten um lebende Zellen handelt, beispielsweise um Bakteriensuspensionen. Bei einem unkontrollierten Einfrieren können hierbei die Zellwand und das Zellgewebe durch eine starke Eiskristallbildung zerstört werden.

Eine solche Bakteriensuspension besteht z. B. aus 95% Wasser und 5% lebenden Bakterien. Wird unkontrolliert eingefroren, kann die Überlebensrate dieser Zellen auf ein unverträglich geringes Maß absinken. Aber auch Flüssigkeiten mit anderen organischen Komponenten, beispielsweise Eiweißlösungen, Vitaminlösungen und Impfsen, können durch unkontrolliertes Einfrieren geschädigt werden. Eine bewährte Methode, derartige Flüssigkeiten zwecks Konservierung einzufrieren besteht darin, das Einfrieren mit Hilfe eines tiefsiedenden verflüssigten Gases, in der Regel Stickstoff, vorzunehmen. Mit flüssigem Stickstoff als Kältemittel kann die beispielsweise in Beuteln oder Ampullen befindliche Flüssigkeit sehr schnell auf die gewünschte Gefrieretemperatur abgekühlt werden, so daß z. B. keine Zeit für eine große Eiskristallbildung bleibt. Es erfordert aber dennoch einige Zeit, eine derartige Flüssigkeitsprobe von außen nach innen einzufrieren, wodurch in geringem Umfang unvermeidbare Kälteschäden und Konzentration von Bestandteilen im Flüssigkeitskern auftreten.

Aus der GB-PS 13 76 972 ist eine Vorrichtung bekannt, die ein sehr schonendes Einfrieren einer solchen Flüssigkeit, nämlich Flüssigkeits, gestattet. Mit dieser Vorrichtung werden aus dem Flüssigkeits Tropfen geformt, in

ein Bad aus einem tiefsiedenden verflüssigten Gas geleitet und aus diesem in Form von gefrorenen Pellets entnommen. Wegen des kleinen Volumens der Tropfen kann die Flüssigkeit überaus schnell auf die angestrebte Temperatur durchgefroren werden. Dies wird noch durch den direkten Wärmeaustausch zwischen Flüssigkeit und Kühlmittel unterstützt, da trennende Zwischenwände zwischen Kühlmittel und einzufrierender Flüssigkeit entfallen. Zudem ergibt sich durch die Kugelform der Tropfen ein für das gleichmäßige Gefrieren optimales Verhältnis von Oberfläche zu Volumen der Flüssigkeit. Die Tropfen werden mit einer peristaltischen Pumpe erzeugt, indem mit der einzufrierenden Flüssigkeit gefüllte Schläuche periodisch zusammengedrückt werden. Hierdurch werden Flüssigkeitstropfen aus den Schläuchen ausgestoßen und durch Düsen in das Kältebad geleitet.

Diese Art der Tropfenerzeugung ist aufwendig. Die peristaltische Pumpe ist eine verhältnismäßig komplizierte und störanfällige Maschine, die ständige Überwachung und störanfällige Maschine, die ständige Überwachung erfordert. Da sie in unmittelbarer Nähe des Kühlbades angeordnet ist, besteht die Gefahr, daß die Düsen vereisen. Wenn hohe Anforderungen an die Einfeldhaltung eines bestimmten Pelletdurchmessers gestellt werden, treten ebenfalls Schwierigkeiten auf, da sich mit der bekannten Vorrichtung nur Pellets mit einigermaßen gleichen Durchmessern herstellen lassen. Für das kontrollierte Einfrieren empfindlicher Flüssigkeiten sind aber Tropfen und Pellets einheitlicher Größe Voraussetzung, da sich nur bei solchen einheitlichen Größen identische und damit kontrollierte Einfrierbedingungen realisieren lassen. Die bekannte Vorrichtung bietet auch nur beschränkte Möglichkeiten, nämlich über den Durchsatz, die Tropfengröße zu variieren. Wenn verschiedenartige Flüssigkeiten von unterschiedlicher Zähigkeit zu Pellets gefroren werden sollen, ist aber häufig die Zuordnung einer bestimmten Pelletgröße zu einer bestimmten Flüssigkeit wünschenswert.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zum kontrollierten Einfrieren von zähfließenden Flüssigkeiten zu gefrorenen Pellets zu schaffen, die es gestattet, Pellets mit nahezu gleichen Durchmessern herzustellen, die Pelletgröße zu variieren und die einfach, robust und weitgehend wartungsfrei ist.

Ausgehend von dem im Oberbegriff des Anspruches 1 berücksichtigten Stand der Technik ist diese Aufgabe erfindungsgemäß gelöst mit den im kennzeichnenden Teil des Anspruches 1 angegebenen Merkmalen.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Bedingung, daß die zu gefrierende Flüssigkeit zähfließend sein muß, bedeutet lediglich, daß aus der Flüssigkeit Tropfen definierter Größe hergestellt werden können. Es sind also Flüssigkeiten mit einem sehr großen Zähigkeitsbereich für die erfindungsgemäße Vorrichtung geeignet, lediglich sehr dünnflüssige Flüssigkeiten sind ungeeignet. Wichtig ist, daß die Tropfen beim Fallen in das Kühlmittelbad genügend Zeit haben, die Kugelform anzunehmen. Andererseits dürfen die Tropfen auch nicht mit zu hoher Geschwindigkeit in das Bad aus beispielsweise flüssigem Stickstoff eindringen, da dabei die Kugelform der Tropfen beeinträchtigt würde. Neben der Größe der Tropfen ist daher deren Fallweg in das Bad aus flüssigem Stickstoff, also die Tropfhöhe, entscheidend für ein optimales Gefrieren der Flüssigkeit. Die jeweils optimale Tropfhöhe kann durch einfache Versuche für jede Flüssigkeit leicht ermittelt werden.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für einen optimalen kontrollierten Gefrierprozeß ist die Verweilzeit in dem Bad aus flüssigem Kühlmittel. Die Verweilzeit kann auf einfache Weise mittels eines an sich bekannten das Bad durchlaufenden Förderbandes eingestellt werden, welches Mitnehmer zum Transportieren der zu Pellets gefrorenen Flüssigkeitstropfen besitzt.

Die Zeichnungen veranschaulichen ein Ausführungsbeispiel der Erfindung.

Es zeigen:

Fig. 1 eine gesamte Anlage zum Einfrieren und anschließender Vakuumtrocknung,

Fig. 2 die Gefrier- und Tropfeinrichtung von Fig. 1 in vergrößerter Darstellung,

Fig. 3 einen Ausschnitt aus Fig. 2,

Fig. 4 ein Detail der Tropfeinrichtung.

Die wesentlichen Teile der in Fig. 1 dargestellten Anlage bestehen aus der Tropfeinrichtung 1, der Gefrier- einrichtung 2, der Abfülleinrichtung 3, einem Gefrierschrank 4 und der Vakuumtrocknungseinrichtung 5. In der Tropfeinrichtung 1 befindet sich die zu gefrierende Flüssigkeit. Sie tropft in ein in der Gefriereinrichtung 2 befindliches Bad 6 aus flüssigem Stickstoff. Durch das Bad 6 läuft ein Förderband 7 mit einstellbarer Umlaufgeschwindigkeit. Durch Leitung 8 gelangt flüssiger Stickstoff in die Gefriereinrichtung 2, um den verdampften Stickstoff zu ersetzen. Der verdampfte Stickstoff wird aus der Gefriereinrichtung 2 durch das Rohr 9 mittels des Gebläses 10 abgezogen und dient dazu, den Gefrierschrank 4, der als Zwischenlager dient, auf einer geeigneten Temperatur von beispielsweise -60°C zu halten. Die Strömungsrichtungen und Bewegungsvorgänge sind durch nicht mit Bezugszeichen versehene Pfeile angegeben.

Die aus der erfindungsgemäßen Tropfeinrichtung 1 in das Bad 6 aus flüssigem Stickstoff tropfende Flüssigkeit gefriert dort zu Pellets und wird durch das Förderband 7 aus dem Bad 6 nach einer vorgegebenen Verweilzeit hinausbefördert. Die Pellets fallen durch die Trichter 11 und 12 in die Abfülleinrichtung 3, wo sie in Schalen abgefüllt werden. Die mit Pellets gefüllten Schalen gelangen zur Zwischenlagerung in den Gefrierschrank 4. Von dort gelangen sie in die Vakuumtrocknungseinrichtung 5, aus der das fertige Produkt entnommen werden kann.

Es ist selbstverständlich möglich, die aus dem Trichter 12 fallenden Pellets direkt in Beutel abzufüllen und in einem Gefrierlager bei beispielsweise -40°C aufzubewahren.

Fig. 2 zeigt die Gefriereinrichtung 2 in etwas vergrößerter Darstellung. Die gesamte Gefriereinrichtung 2 ist von einer Isolierung 13 umgeben, um die Kälteverluste gering zu halten. Auch die Tropfeinrichtung 1 besitzt eine Isolierung 14, um die einzugefrierende Flüssigkeit auf einer möglichst konstanten Temperatur halten zu können. Das durch den strichpunktierten Kreis 15 gekennzeichnete Detail ist in Fig. 3 in vergrößerter perspektivischer Darstellung dargestellt.

Fig. 3 zeigt einen Teil der Wanne 16, in welchem sich das Bad 6 aus flüssigem Stickstoff befindet. Durch das Bad 6 gleitet das Förderband 17, welches mit Mitnehmern 18 versehen ist. Die Oberfläche 19 des flüssigen Stickstoffes ist höher als die Mitnehmer 18. Zwischen den Mitnehmern 18 befinden sich die einzugefrierenden Pellets 20, die auf eine Kerntemperatur von -40°C eingefroren werden.

Oberhalb des Bades 6 aus flüssigem Stickstoff befindet sich die Tropfeinrichtung 1. Diese besteht im we-

sentlichen aus einem Behälter 21, in welchem sich die einzugefrierende Flüssigkeit 22 befindet. Der Boden des Behälters 21 besteht aus den Tropfscheiben 23 und 24. Die Tropfscheiben 23, 24 sind mit Bohrungen 25 versehen, die durch Verschieben einer Tropfscheibe, vorzugsweise der unteren Tropfscheibe 23, mehr oder weniger zur Deckung gebracht werden können. Hierdurch werden variable Drosselstellen gebildet, welche die Fließgeschwindigkeit der zu gefrierenden Flüssigkeit 22 so regeln, daß die Tropfenfolge bestimmt wird. Vorzugsweise sind die Tropfscheiben 23, 24 austauschbar, damit Tropfscheiben mit verschiedenen großen Bohrungen 25, je nach der Zähigkeit der einzugefrierenden Flüssigkeit 22 und gewünschter Tropfengröße verwendet werden können.

Fig. 4 zeigt in vergrößerter Ausführung in perspektivischer Darstellung Teile der Tropfscheiben 23 und 24 mit einer Bohrung 25. Die dem Bad zugewandte Kante der Bohrung 25 der unteren Tropfscheibe 23 ist als Abrißkante ausgebildet. Diese Abrißkante 27 ist eine Ringfläche, die durch Einfräsen einer Vertiefung um die Bohrung 25 gebildet wird. Je nach Zähigkeit der einzugefrierenden Flüssigkeit wird die Ringfläche größer oder kleiner gehalten.

In Fig. 3 sind noch weitere Einrichtungen dargestellt, die sicherstellen, daß die Tropfen 26 eine gleichbleibende Größe haben. So hält der Näherungsschalter 28 das Niveau der Flüssigkeit 22 auf konstanter Höhe und steuert die Flüssigkeitszufuhr durch die Leitung 29 entsprechend. Hierdurch wird erreicht, daß der Druck der Flüssigkeit 22 vor den Bohrungen 25 konstant ist. Statt des Näherungsschalters 28 können auch andere hierfür gebräuchliche Mittel verwendet werden. Der Behälter 21 ist ferner von einem Heizband 30 umgeben. Durch das Heizband 30 wird die Temperatur der Flüssigkeit 22 konstant gehalten.

Dies ist wichtig, weil die Zähigkeit der Flüssigkeit stark von der Temperatur abhängig ist und die Zähigkeit wiederum mit ausschlaggebend für die Zähigkeit der Tropfen 28 ist. Zugleich wird hiermit ein Zufrieren der Bohrungen 25 vermieden.

Mit der erfindungsgemäßen Einrichtung können demnach von einer vorgegebenen Flüssigkeit Tropfen konstanter und reproduzierbarer Größe gebildet werden. Für ein kontrolliertes Einfrieren ist es dann nur noch erforderlich, daß die Tropfen in Kugelform in das Stickstoffbad eindringen und daß die Verweilzeit im Stickstoffbad genau festgelegt werden kann. Die Verweilzeit wird ausschließlich durch die Umlaufgeschwindigkeit des Förderbandes 17 bestimmt. Die Mitnehmer 18 sorgen dafür, daß alle Tropfen 26 unverzüglich nach dem Eintauchen in den flüssigen Stickstoff durch das Bad 6 während einer vorbestimmten Zeit bewegt werden. Dabei werden sie zu Pellets mit der gewünschten Kerntemperatur gefroren. Um die angestrebte Kugelform zu erreichen, welche ein äußerst gleichmäßiges Einfrieren ermöglicht, muß die Fallhöhe der Tropfen 26 der jeweiligen Flüssigkeit entsprechend angepaßt werden. Sehr zähfließende Flüssigkeiten benötigen einen größeren Fallweg, da sie langsamer die Kugelform annehmen. Die günstigste Fallhöhe kann durch wenige Versuche schnell gefunden werden, da die Form der Pellets sofort Aufschluß darüber gibt, ob die Fallhöhe optimal ist.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist für alle Flüssigkeiten geeignet, deren Zähigkeit eine kontrollierte und reproduzierbare Tropfenbildung zuläßt. So wurden erfolgreich Bakteriensuspensionen mit Feststoffanteilen

zwischen 8 bis 16 Gew.% eingefroren. Diese Bakterien-
suspensionen hatten Viskositäten zwischen 0,001 und
12,5 Ns/m² und Oberflächenspannungen zwischen 0,05
und 0,08 Ns/m. Je nach der Zähigkeit der einzufrie-
renden Bakteriensuspensionen wurden Tropfscheiben 5
mit unterschiedlich großen Bohrungen verwendet. Der
kleinste Bohrungsdurchmesser betrug 0,7 mm, der größ-
te Bohrungsdurchmesser 2 mm. Einen gewissen Einfluß
auf die Größe der gebildeten Tropfen hat auch die Dic-
ke der dem Stickstoffbad zugewandten Tropfscheibe. 10
Wesentlich größeren Einfluß hat jedoch die jeweilige
Tropfhöhe, also der Abstand der unteren Tropfscheibe
vom Spiegel des Stickstoffbades. So wurden für den
jeweiligen Einzelfall optimale Tropfhöhen zwischen 50
und 120 mm ermittelt. Der Durchmesser auf diese Weise 15
gewonnenen kugelförmigen Pellets betrug zwischen 2
und 5 mm. Selbstverständlich ist dabei einer bestimmten
Bakteriensuspension jeweils ein bestimmter Bohrungs-
durchmesser, eine bestimmte Tropfhöhe und ein be-
stimmter Kugeldurchmesser zuzuordnen. 20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

MG 1602

MESSER GRIESHEIM GMBH

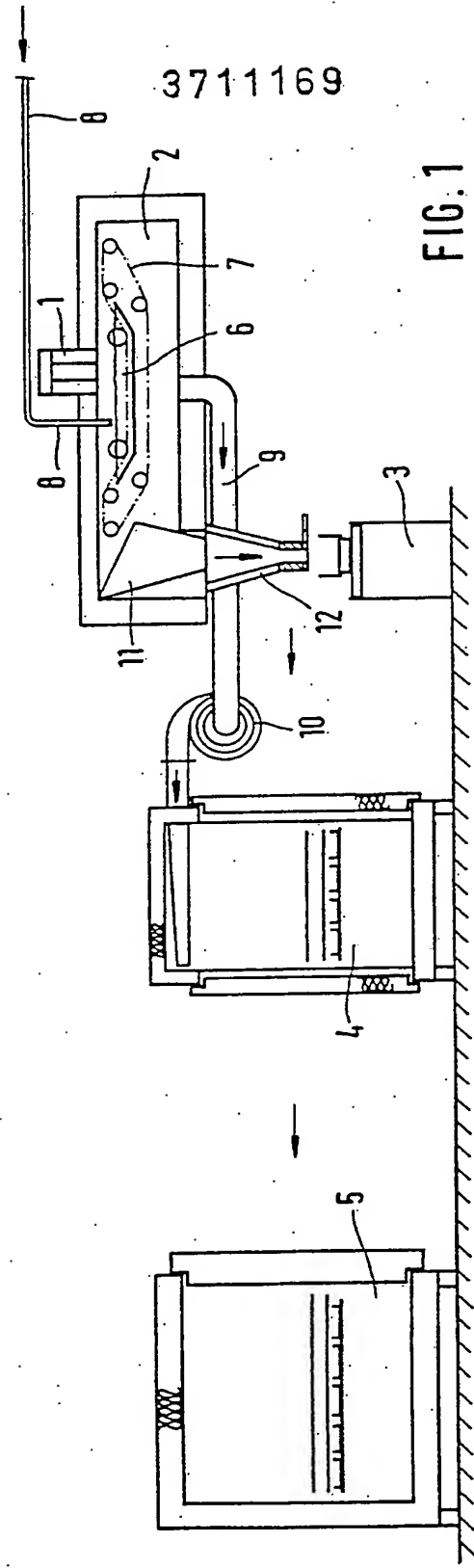


FIG. 1

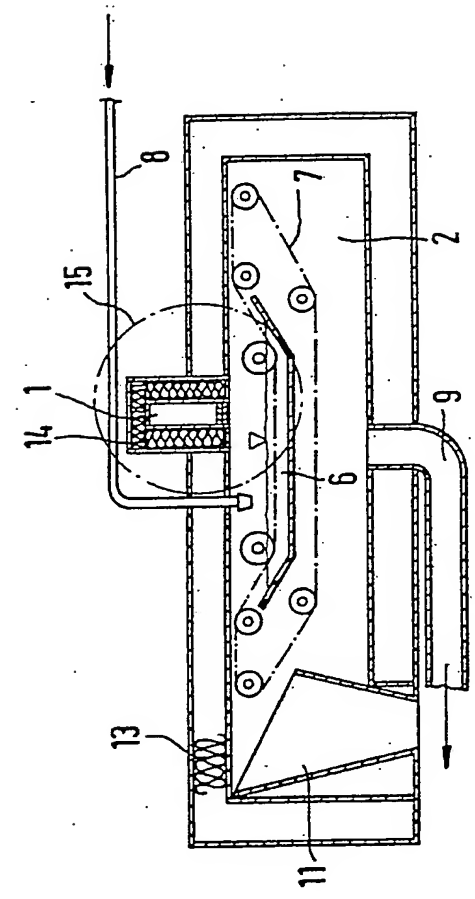


FIG. 2

1/2

Number:
Int. Cl. 4:
Anmeldetag:
Offenlegungstag:

37 11 169
B 01 J 2/06
2. April 1987
20. Oktober 1988

808 842/198

CM 1

3711169

42

FIG. 3

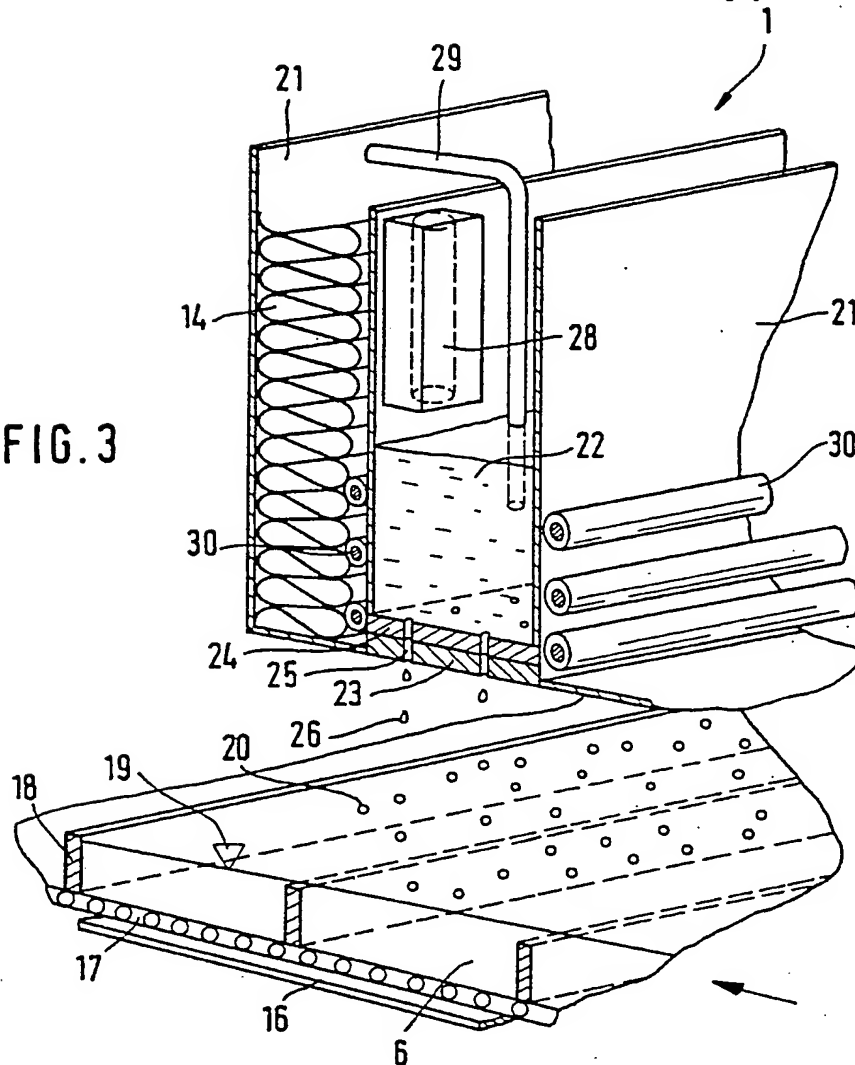


FIG. 4

